

Ⅲ 研究分野・領域の研究教育活動状況

【遺伝子改変動物分野】

1 研究活動

1-1 研究概要

遺伝子改変動物分野では、発生工学的手法を駆使して様々なタイプの遺伝子改変マウスを作成し、個々の遺伝子の生体内での機能を解明すると共に、ヒトの遺伝子変異に基づいたヒト疾患モデルマウスの開発を行っている。平成17年度は、教員3名の他に、学振特別研究員(PD)1名、COE ポスドク1名、博士課程大学院生5名(うち1名は学振特別研究員(DC1))、修士課程大学院生1名の総勢11名が以下の研究を行った。また、学内外と遺伝子改変マウスの作成と解析の共同研究を精力的に進めると共に、技術職員によるマウス受精卵の凍結保存や受精卵移植、体外受精などの研究支援を行っている。

1) 糖転移酵素遺伝子ノックアウト(KO)マウスを用いた糖鎖機能の解析

糖鎖の生合成の鍵となる糖転移酵素遺伝子のKOマウスを作成することにより生体内の糖鎖をリモデリングして、細胞表面の糖鎖が細胞の増殖や分化、移動などに果たす役割を明らかにする。主なものとして、 β -1,4-ガラクトース転移酵素-I(β 4GalT-I)KOマウスや β 4GalT-II KOマウスの解析を行っている。17年度の成果としては、(1)ヒトの確定診断基準に合致する新しいIgA腎症モデルマウスの開発(特許取得見込み)と糖鎖異常IgAによるIgA腎症発症機構の解析(論文投稿中)、(2)糖鎖異常IgA分子の体内動態の解析(学際科学実験センタープロジェクト研究)、(3) β 4GalT-II KOマウスにおける乳腺発達異常、(4)その他の β 4GalT遺伝子群及びシアル酸合成酵素群のKOマウスの作成と解析、などである。

2) 改良遺伝子トラップ法を用いた発生過程における遺伝子カスケードの解析

遺伝子トラップ法はES細胞のゲノムにランダムにトラップベクターを挿入する方法であるが、発生過程における遺伝子カスケードを担う遺伝子を効率良くトラップするために、転写因子をアデノウイルスベクターによりES細胞に導入して、発現の変化するトラップ遺伝子をスクリーニングする系を開発した。17年度の成果としては、この方法で単離したWilms'tumor 1-associating protein(Wtap)とHeterochromatin Protein 1 γ (HP1 γ)遺伝子の機能について、各々の遺伝子変異マウスを用いて解析を行い、前者は原腸陥入期の胚の中胚葉形成に必須であり、後者は生殖細胞の形成と生殖系列細胞におけるエピジェネティック制御に重要であることを明らかにした。

3) その他の遺伝子改変マウスの作成と解析

京大理学研究科の西村先生らと共同で作成したアスパラギンエンドペプチダーゼ(AEP)KOマウスが、血球貪食症候群(HPS)様病態を発症することを明らかにし、発症機構の解明を行っている。また、遺伝子変異マウスを用いて、受容体型チロシンキナーゼEphA遺伝

子群の腎臓発生における機能及び DNA 複製開始点認識複合体 (ORC) のひとつである Orc4 の DNA 複製や細胞周期における機能解析についても研究を進めている。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Akagi T, Usuda M, Matsuda T, Ko MSH, Niwa H, Asano M, Koide H, and Yokota T. Identificarion of Zfp-57 as a downstream molecule of STAT3 and Oct-3/4 in embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331: 23-30.
- (2) Yamamoto Y, Doi T, Kato I, Shinohara H, Sakurai S, Yonekura H, Watanabe T, Myint MK, Harashima A, Takeuchi M, Takasawa S, Okamoto H, Hashimoto N, Asano M, and Yamamoto H. Receptor for advanced glycation end products is a promising target of diabetic nephropathy. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1043: 562-6.
- (3) Ueno M, Itoh M, Kong L, Sugihara K, Asano M, and Takakura N. PSF1 is essetial for early embryogenesis in mice. *Mol Cell Biol.* 2005;25: 10528-32.
- (4) Sato T, Hidaka K, Iwanaga A, Ito M, Asano M, Nakabeppu Y, Morisaki T, and Yoshioka K. Impairment of cardiomyogenesis in embryonic stem cells lacking scaffold protein JSAP1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338: 1152-7.
- (5) Zhu Y, Saito K, Murakami Y, Asano M, Iwakura Y, and Seishima M. Early increase in mRNA levels of pro-inflammatory cytokines and their interactions in the mouse hippocampus after transient global ischemia. *Neurosci Lett.* 2006;393: 122-6.
- (6) Miura E, Fukaya M, Sato T, Sugihara K, Asano M, Yoshioka K, and Watanabe M. Expression and distribution of JNK/SAPK-associated scaffold protein JSAP1 in developing and adult mouse brain. *J Neurochem.* 2006;97: 1431-46.
- (7) Furuichi K, Wada T, Iwata Y, Kokubo S, Hara A, Yamahana J, Sugaya T, Iwakura Y, Matsushima K, Asano M, Yokoyama H, and Kaneko S. Interleukin-1 dependent sequential chemokine expression and inflammatory cell infiltration in ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med.* In press.

2) 総説・資料・報告書

- (1) 浅野雅秀, 西江敏和「糖転移酵素遺伝子破壊による新たな IgA 腎症モデル」*Annual Review 腎臓* p57-61, 2005.
- (2) 西江敏和, 浅野雅秀「IgA 腎症と糖鎖不全 IgA」糖鎖と病気 (谷口直之編集) 遺伝子医学 Mook3, p53-58, 2005.
- (3) 浅野雅秀「 β 4-ガラクトース転移酵素遺伝子欠損と IgA 腎症」未来を拓く糖鎖科学 (永井克孝監修) 金芳堂, p364-365, 2005.
- (4) 浅野雅秀「 β -1,4-ガラクトース転移酵素 I (β 4GalT-I) 遺伝子ノックアウトマウスによる糖鎖機能の解明」未来を拓く糖鎖科学 (永井克孝監修) 金芳堂, p392, 2005.

3) 学術発表（共同研究は除く）

- (1) 成瀬智恵, Andrew Boyd, 浅野雅秀 「EphA2/EphA4ダブルノックアウトマウスに現れた腎形成異常の解析」第52回日本実験動物学会, 東京 (2005.5)
- (2) 福住好恭, 成瀬智恵, 柿内 太, 浅野雅秀 「改良遺伝子トラップ法により得られた Wilms' tumor 1-associating protein 遺伝子変異マウスの機能解析」第52回日本実験動物学会, 東京 (2005.5)
- (3) 成瀬智恵, Andrew Boyd, 浅野雅秀 「EphA2/EphA4ダブルノックアウトマウスに現れた腎形成異常の解析」第38回日本発生生物学会, 仙台 (2005.6)
- (4) 柿内 太, 成瀬智恵, 福住好恭, 高田 幸, 古関明彦, 浅野雅秀 「遺伝子変異マウスを用いた HP1 γ (Heterochromatin Protein 1 γ) の機能解析」第38回日本発生生物学会, (2005.6)
- (5) 浅野雅秀 「遺伝子改変マウスを作ってみよう」第39回日本実験動物技術者協会総会, 教育講演, 金沢 (2005.6)
- (6) 成瀬智恵 「遺伝子改変マウスを使ってみよう」第39回日本実験動物技術者協会総会, 教育講演, 金沢 (2005.6)
- (7) 柿内 太, 成瀬智恵, 福住好恭, 高田 幸, 古関明彦, 浅野雅秀 「精子形成過程における HP1 γ 遺伝子の機能解析」第24回日本アンドロロジー学会・第10回精子形成・精巣毒性研究会, 横浜 (2005.7)
- (8) Naruse, C., Kakiuchi, D., Abe, K., Takada, Y., Koseki, H. and Asano, M. Growth retardation and impaired germ cell differentiation in Heterochromatin Protein (HP) 1 gamma mutant mice. International Symposium on Germ Cells, Epigenetics, Reprogramming and Embryonic Stem Cells. 京都 (2005.11)
- (9) 杉原一司, 橋本憲佳, 浅野雅秀 「 β 4GalT-II 欠損マウスに見られる乳腺の発達異常について」第28回日本分子生物学会, 福岡 (2005.12)
- (10) 西江敏和, 任 華, 小川数馬, 柴 和弘, 森 厚文, 和田隆志, 浅野雅秀 「 β -1,4-galactosyltransferase-I KO マウスにおける IgA 腎症発症機構の解析」第29回 IgA 腎症研究会, 東京 (2006.1)

4) 研究交流（共同研究）

学 内

- 「トランスポーターの機能解析」（薬学部・創剤科学）
- 「Apaf-1様分子群の機能解析」（がん研・分子標的薬剤開発センター）
- 「足場タンパク質 JSAP1の機能解析」（がん研・細胞周期制御）
- 「血管新生の分子機構の解析」（がん研・細胞分化）
- 「小胞体ストレスタンパク質の機能解析」（医学系研究科・神経分子標的学）
- 「S1P-Edg 受容体情報伝達系の解析」（医学系研究科・血管分子生理学）
- 「心筋症のモデルマウスの作成」（医学系研究科・血管分子遺伝学）
- 「IgA 腎症モデルマウスの病態解析と治療薬の薬効検定」（附属病院・血液浄化療法部）

「RI トレーサーを用いた糖鎖異常 IgA 分子の体内動態の解析」(学際科学実験センター)

国 内

「プロテオグリカン合成酵素の解析」(神戸薬科大学・生化学)

「シアル酸合成酵素遺伝子変異マウスの解析」(国立七尾病院)

「腫瘍血管新生の分子機構の解析」(東京大学・医科学研究所)

「AEP 欠損マウスの解析」(京都大学・理学研究科)

「HP1 γ の精子形成及び骨格形成における役割」(理化学研究所・免疫・アレルギー総合科学研究センター)

「脳神経系におけるガラクトース糖鎖の役割」(京都大学薬学研究科)

「糖鎖異常による筋ジストロフィー発症機構の解析」(東京都老人総合研究所)

「肝臓胆管系発生における EphA 遺伝子群の役割」(静岡大学理学部)

海 外

「EphA 遺伝子群の腫瘍形成における役割」(オーストラリア・Queensland Institute for Medical Research)

「メラノーマ形成における EphA2 の役割」(米国・Massachusetts General Hospital)

「唾液腺形成における EphA2 の役割」(英国・Dental Institute, Kings College London)

「PEV システムにおける HP1 γ の機能」(英国・MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College)

「皮膚上皮細胞における EphA2 の役割」(米国・MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University)

5) 研 究 費

- (1) 浅野 雅秀 (代表), 文科省科研費 特定領域研究「グライコミクス」: β 4-ガラクトース転移酵素-I 欠損による IgA 腎症発症機構の解析, 2,200千円
- (2) 西江 敏和, 浅野雅秀, IgA 腎症研究会研究助成: β 4-galactosyltransferase-I KO マウスにおける IgA 腎症発症機構の解析, 1,000千円
- (3) 浅野 雅秀, 小松電子との共同研究: 超純水製造装置からの水に対する成分評価, 525千円
- (4) 西江 敏和, 学術振興会 特別研究員奨励費: IgA 腎症発症におけるガラクトース糖鎖の役割に関する研究, 900千円
- (5) 林田 直樹 (8月に山口大に転出), 学術振興会 特別研究員奨励費: 遺伝子改変動物に由来する細胞株をもちいたプリオンタンパク質の機能に関する研究, 1,100千円
- (6) 浅野 雅秀 (分担), 21世紀 COE「発達・学習・記憶と障害の革新脳科学の創成」, 総額85,000千円

2 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

大学院自然科学研究科（前期）：遺伝子改変動物学（生命薬学専攻）

生命薬学演習，課題研究（生命薬学専攻）

大学院医学系研究科：実験動物学，実験動物学実習（初期総合カリキュラム）

遺伝子改変動物学特論，実験動物学特論（脳医科学専攻）

博士論文指導

「 β 4-ガラクトース転移酵素-II 欠損マウスにおける乳腺発達異常の解析」杉原一司

「IgA 腎症発症におけるガラクトース糖鎖の役割」西江敏和

「遺伝子変異マウスを用いた発生過程における Wtap の機能解析」福住好恭

「糖鎖異常 IgA 分子の体内動態の解析」任華（一身上の都合で途中退学）

「AEP 欠損マウスにおける血球貪食症候群様病態の解析」安陪道代

修士論文指導

「生殖細胞形成における Heterochromatin Protein 1 γ の役割」阿部可奈恵

革新脳科学COE大学院テクニカルコース

遺伝子改変動物を使用する際には，動物の遺伝子型を決定しなければならないが，従来の方法では，手間もコストもかかり，肝心の実験以外での負担が大きかった。我々の研究室では手間とコストを省くため，組織をプロテイナーゼ K で処理した後，DNA を精製せずに genomic PCR を行って遺伝子型を決定しているので，その方法を紹介した。学内より 5 名の大学院生が受講した。

主 催：COE フロンティア科学研究機構「革新脳科学」

開催日：平成18年3月9日(木)，10日(金)

場 所：実験動物研究施設

2) 学部教育

授業科目

「ヒトの遺伝子解析と動物実験」（医学部，医学科分担）

3) 教養教育

後期教養的科目

「研究者になりたい人のための倫理－先端科学を中心に－」（分担）

4) 新規利用講習会

新規利用講習会 9 回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

【ゲノム機能解析分野】

1 研究活動

1-1 研究概要

ゲノム機能解析分野では、さまざまな研究分野と係わり合う学際的な「遺伝子研究」を推進するとともに、マイクロアレイ等による網羅的な遺伝子発現解析やプロテオーム解析、バイオインフォマティクスなどの先端的な研究技術の全学的な導入支援を進めている。同時に、シロイヌナズナ、タバコ、ヒメツリガネゴケなどの陸上植物を材料に、転写因子などの重要な役割を担う遺伝子の構造と機能を明らかにすることで、葉緑体形成、病傷害応答、世代交代の進化システムなどの分子機構の解明を目標とした研究を行っている。主な研究テーマは以下の通りである。

1) 植物の各種 DNA ポリメラーゼの機能解析 (山口)

シロイヌナズナのゲノム中に、核 DNA の複製に関与すると推定される DNA ポリメラーゼ遺伝子群の他に、大腸菌 DNA ポリメラーゼ I 及びⅢのホモログ遺伝子を見だし、これら遺伝子群が未だに不明な葉緑体ゲノムの複製に関与する可能性について、機能欠損株の作出などからの解析を進めている。また、植物ではほとんど解析が行われていない損傷乗り越え型 DNA ポリメラーゼホモログ遺伝子を3個見出し、それらの機能解析を行った。

2) シロイヌナズナにおけるカルス形成機構 (山口)

根のカルス形成過程で見出した転写活性化補助因子 MBF1やその転写因子 HSFA2について、その環境ストレス応答などで果たす機能解析を行っている。また、根、胚軸など外植片のカルス形成過程での遺伝子発現システムの転換におけるクロマチン構造変化に関わる遺伝子群についても解析を始めた。

3) 他の研究グループとの共同研究によるマシコヒゲムシ、環境微生物、葉緑体のゲノム解析 (山口)

葉器官の進化上、特異な位置を占める小葉類であり、葉緑体ゲノムでの RNA 編集の頻度が既知のものに比べて桁違いに高いコンテリクラマゴケの葉緑体ゲノムの解読を終了し、現在 RNA 編集部位の解析を行っている。また、温泉地でのバイオマットなどでの環境微生物の群集構造を遺伝子分析から推定した。さらに九十九湾に生息するマシコヒゲムシ（有鬚動物、細菌を共生させることにより、消化器官が全て退化している）の cDNA 解析を始めた。

4) 防御応答や形態形成に関わるシロイヌナズナ転写因子の機能解析 (西内)

麦類赤カビ病菌が産生するトリコテセンは、ファイトトキシンであり、宿主植物への感染過程で病原性因子として作用することが示唆されている。麦類赤カビ病菌に罹病性であるシロイヌナズナに用いて、トリコテセン応答遺伝子を同定し、逆遺伝学的な解析を行っている。トリコテセンに対する感受性を制御する複数の転写因子を同定し、現在、その分子機構につ

いて解析を進めている。トリコテセンはマイコトシキンとしても作用し、汚染された穀物は人畜の健康を脅かすことから、宿主植物における作用機構を明らかにすることにより、トリコテセン産生菌に耐性も持つ植物の作出を目指している。

5) 植物における迅速な全身的傷応答シグナル伝達機構の解明 (西内)

高等植物は傷ストレスを受けた時、傷を受けた組織で転写因子などの初期応答遺伝子が迅速な発現誘導を示すことが知られている。シロイヌナズナやタバコのエチレン応答性転写因子である ERF 遺伝子の発現が傷によって転写レベルで迅速に活性化されることを明らかにしており、さらに、その制御機構について解析を行っている。また、器官間コミュニケーションのモデル実験系として、葉と根の間でシステミックな傷応答を示す遺伝子群をマイクロアレイにより同定し、さらに詳細な発現解析やシグナル伝達機構について解析を進めている。

6) マイクロアレイなどのゲノム科学的手法の技術支援 (西内)

学内・学外を問わず、マイクロアレイの導入における技術支援を行っている。アジレント社のプレアレイスライドを用いた実験を中心に、共同研究者に応じた技術支援を行っている。

7) 大規模系統解析による、陸上植物の発生進化の解明 (西山)

陸上植物の進化過程を遺伝子の獲得、喪失のレベルで理解するためにゲノムワイドな系統解析を行う基盤として、陸上植物進化の初期に分岐したヒメツリガネゴケ (セン類)、イヌカタヒバ (ヒカゲノカズラ類) 全ゲノムショットガンシーケンスの生データに対して BLAST 検索をおこない、重複して発見された遺伝子をアセンブルすることによって局所的なコンティグを生成し、遺伝子構造を予測するシステムを作成した。

8) ヒメツリガネゴケの孢子体と配偶体の遺伝子発現の解析 (西山)

ヒメツリガネゴケ孢子体 EST を解析し、真核細胞としての基本的な活動に関わる遺伝子の割合が大きいことがわかった。さらに、遺伝子ファミリーのメンバーの発現量比が孢子体ライブラリーで他のライブラリーと有為に異なっている例を見いだした。このことは、2 倍体特異的な発現制御がなされていることを示唆している。さらに、高精度な発現情報を得るため、橋本真一博士 (東京大学医学系研究科) と共同で配偶体の SAGE ライブラリーを作成した。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Suzuki, K., Nishiuchi, T., Itoh, M., and Shinshi, H. Elicitor-induced down-regulation of cell cycle-related genes in tobacco cells. *Plant Cell Environment* 2006;29: 183-91.
- (2) Shimanuki, K., Shimamura, K., Hirai, S., Nishiuchi, T., Suzuki, K., and Kodama, H. Polyethylene glycol-mediated enhancement of the hybridization rate on cDNA microarray.

Analytical Biochemistry 2005;344: 284-6.

- (3) Tanabe, Y., Hasebe, M., Sekimoto, H., Nishiyama, T., Kitani, M., Henschel, K., Munster, T., Theissen, G., Nozaki, H., and Ito, M. Characterization of MADS-box genes in charophycean green algae and its implication for the evolution of MADS-box genes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102: 2436-41.

2) 学術発表

- (1) 桜井健太, 田崎和江, 山口和男: PCR 法による赤褐色バイオマット中の微生物群集構造の解析～微生物の種類と数～, 環境の保全と緑化に関わる資材・技術研究会, 金沢 (H17.5)
- (2) T. Nishiyama, K. Sakakibara, T. Fujita, and M. Hasebe: Evolution of shoot development in land plants. XVII International Botanical Congress, Vienna, (H17.7)
- (3) T. Nishiyama, T. Fujita, K. Sakakibara, T. Shin-I, Y. Kohara, K. Yamaguchi, and M. Hasebe: Transcriptome analysis in hyscomitrella patens. Moss2006, Bruno, (H17.7)
- (4) Kenta Sakurai, Kazue Tazaki and Kazuo Yamaguchi: Identification of bacteria in a red-dish-brown microbial mats at Shibayama lagoon, Ishikawa, Japan, The 13th International Clay Conference-Claysphere: past, present and future-, Tokyo (H17.8)
- (5) 西山智明, 藤田知道, 榊原恵子, 荒井理, 小原雄治, 山口和男, 長谷部光泰: ヒメツリガネゴケのトランスクリプトーム解析, 日本植物学会第69回大会, 富山 (H17.9)
- (6) 鈴木健太郎, 辻 澄香, 長谷部光泰, 植田邦彦, 西内 巧, 西山智明, 山口和男: 小葉類コンテリクラマゴケ葉緑体ゲノムと高頻度 RNA エディティング, 日本植物学会第69回大会, 富山(H17.9)
- (7) 玉置大介, 唐原一郎, 西内 巧, 若杉達也, 山田恭司, 山口和男, 神阪盛一郎: シロイヌナズナにおけるリリグニン合成酵素の遺伝子発現に対する過重力刺激の影響, 日本宇宙生物科学会第19回大会, 東京 (H17.9)
- (8) 桜井健太, 田崎和江, 山口和男: 16S rRNA 遺伝子を用いた鉄酸化バイオフィルム中の細菌種の推定, 日本地質学会第111回学術大会, 京都 (H17.9)
- (9) 浅野智哉, 増田大祐, 山口和男, 西内 巧: シロイヌナズナにおける防御応答の制御因子 AtNF-X1の機能解析 H17年度日本分子生物学会年会, 福岡 (H17.12)
- (10) 玉置大介, 唐原一郎, 若杉達也, 西内 巧, 山田恭司, 山口和男, 神阪盛一郎: シロイヌナズナにおけるリグニン形成に対する過重力刺激の影響, 第22回宇宙利用シンポジウム, 東京 (H18.1)
- (11) 曾我部祐介, 中野年継, 進士秀明, 鈴木馨, 山口和男, 西内 巧: シロイヌナズナのマクロアレイを用いた傷による初期応答遺伝子の発現解析, H17年度植物生理学会年会, 筑波 (H18.3)
- (12) 浅野智哉, 増田大祐, 山口和男, 西内 巧: シロイヌナズナにおける防御応答の制御因子 AtNF-X1の機能解析, H17年度日本植物生理学会年会, 筑波 (H18.3)

3) 共同研究

学 内

相 手 部 局	研 究 課 題
医学系研究科（第一生理学講座）	心血管系に作用する生理活性物質とその受容体によるシグナル伝達機構の解明
医学系研究科（第二生化学講座）	糖尿病発症の分子機構の解明
自然科学研究科生物科学専攻	植物小葉類葉緑体のゲノム解析
自然科学研究科生物科学専攻	有鬚動物，マシコヒゲムシの cDNA 解析
自然科学研究科地球環境学専攻	バイオマットにおける微生物群集構造解析

国 内

相 手 機 関	研 究 課 題
石川県畜産総合センター	クローン牛の遺伝子解析
理化学研究所植物科学研究センター	植物におけるトリコセシンの作用機構の解明
理化学研究所植物機能研究室	病害応答性転写因子の機能解析
産業技術総合研究所生物機能工学研究部門	高等植物の初期応答性転写因子の発現解析
千葉大学園芸学部	タバコ植物体 cDNA マイクロアレイの作成
富山大学理学部生物学科	シロイヌナズナでの過重力刺激における網羅的な遺伝子発現解析
自然科学研究機構基礎生物学研究所	ヒメツリガネゴケの発現プロファイル解析と他種との比較による，世代交代進化の解明
東京大学大学院医学系研究科	ヒメツリガネゴケ SAGE ライブラリーの作製
東京大学大学院新領域創成科学研究科	ヒメツリガネゴケ完全長 cDNA ライブラリー，5'SAGE ライブラリーの作製
情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所	ヒメツリガネゴケのトランスクリプトーム解析
広島大学 大学院理学研究科	ヒメツリガネゴケ KNOX 遺伝子および関連遺伝子の解析

4) 研 究 費

1) 共同研究：石川県畜産総合センター

研究代表者：山口 和男

研究課題名：クローン牛の遺伝子解析，420千円

2) 文部科学省科学研究費：若手研究 B（新規採択）

研究代表者：西内 巧

研究課題名：葉と根の間でのシステミックな傷応答遺伝子発現の解析 1,800千円

3) 文部科学省科学研究費：特定領域研究「比較ゲノム」（新規採択）

研究代表者：西山 智明

研究課題名：植物の多細胞体制進化の鍵となったゲノム進化の特定 6,000千円

5) 講習会・説明会・実習等

遺伝子研究施設

・生命工学トレーニングコース

第3回生命工学トレーニングコース 学内17名, 学外3名 (内民間企業研究者1名)

第5回生命工学トレーニングコース 学内7名, 学外3名 (内民間企業研究者3名)

2 教育活動

1) 大学院教育

大学院自然科学研究科博士後期課程, 生命科学専攻: 3名

大学院自然科学研究科博士前期課程, 生物科学専攻: 3名

授業科目

大学院自然科学研究科(後期): 遺伝子工学, 植物情報学(生命科学専攻)

大学院自然科学研究科(前期): 分子遺伝学(生物科学専攻)

修士論文指導

「シロイヌナズナのトリコテセンによる細胞死におけるプロテオーム解析」大島亜希子

「シロイヌナズナの損傷乗り越え型 DNA ポリメラーゼ遺伝子に関する研究」近藤 正幸

「シロイヌナズナにおける葉と根の間でのシステミックな傷応答遺伝子発現の解析」

長谷川聡子

2) 学部教育

授業科目

遺伝学2(理学部, 生物学科)

卒業論文指導:

「シロイヌナズナの防御応答における ATB2遺伝子の機能解析」大崎 望将

「傷ストレスに応答するシロイヌナズナの ZIM-like 遺伝子の発現解析」笠松久美子

「コンテリクラマゴケにおける高頻度 RNA エディティング部位の生物情報学的解析」

木浦 義明

「シロイヌナズナ根のカルス形成におけるヒストン修飾遺伝子の発現解析」近藤 大樹

3) 教養教育

バイオテクノロジー(総合科目, 分担)

【トレーサー情報解析分野】

1 研究活動

1-1 研究概要

1) アルツハイマー病の早期診断を目的とした脳内分子イメージング剤の開発

アルツハイマー病では、記録・記憶・学習等に深く関係しているアセチルコリン神経系に顕著な変化が見られる。本研究では、アセチルコリン神経系のうち、コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) やアセチルコリントランスポーター (VACht) に着目し、これらに特異的に結合する新規化合物を発見し、短寿命シングルフォトン核種 (^{123}I) やポジトロン核種 (^{11}C , ^{18}F) で標識合成することにより、それらの部位の変化を鋭敏に捕らえることができる「アルツハイマー病の早期診断薬の開発」を目指している。現在までに、SPECT 用の VACht イメージング剤として、放射性ヨウ素標識(-)-o-iodovesamicol((-)-oIV)を、また PET 用として [^{11}C]-OMV を開発している。

さらに、ChAT イメージング剤の開発を目指し、新規 ChAT 活性物質並びに高親和性物質の探索のための新しいスクリーニング法を開発した。現在、3000種類のカビ試料から ChAT 活性物質並びに高親和性物質を探索中である。

2) シグマ受容体をターゲットにした脳内分子イメージング剤の開発

1990年代に発見されたシグマ受容体は記憶・学習やストレスにも深く関係している。我々はアセチルコリントランスポーター (VACht) イメージング剤の開発研究の過程で、偶然、シグマ受容体に高い親和性を有する化合物を発見し、これが従来から知られている pentazocine や DTG 等のシグマリガンドより数十倍親和性が高いことがわかった。そこで、構造活性相関を調べ、官能基の種類や導入位置を工夫し、さらに特異的親和性の高い新規化合物を発見するための研究を行っている。これまでに、SPECT 用として利用可能な構造を有する (+)-p-iodovesamicol((+)-pIV)を、また PET 用として利用可能な構造を有する (+)-p-methylvesamicol((+)-PMV)を合成している。現在、放射性ヨウ素並びにポジトロン核種である C-11で標識し、新規シグマ受容体イメージング剤としての可能性を検討している。

3) 癌の内用放射線治療を目的とした薬剤の開発

細胞殺傷性の β 線放出核種を用いた内用放射線治療は、副作用が少なく、一回の投与で複数の部位に効果が期待できるといった利点を有するため、新しい治療法として期待されている。本分野では、腫瘍に特異的に集積する化合物を輸送担体として用い、 β 線放出核種で標識した化合物を設計、作製し、評価を行っている。

4) アポトーシスイメージング剤の開発

近年、アポトーシスを体外から検出できる、インビボイメージング（放射性薬剤を用いて画像化）が核医学分野において積極的に行われている。しかし、既存の薬剤は、その非特異

的集積が高いことから十分にコントラストのある画像を得ることが困難である。本分野では、より優れた画像を得ることを可能とするために、非特異的臓器から速やかな消失を示す放射性薬剤を現在、開発中である。

5) サマリウム-146の製造と半減期の測定

先カンブリア時代（今から5億4千万年以上の昔）に固化した希土類鉱物からプルトニウム(Pu)-244が発見されたという報告が1971年にあった。Pu-244の半減期は8千万年であり、太陽系及び地球が誕生した約46億年前に地球に存在していたとしても、それからPu-244の半減期の57倍以上の年月が経過した現在では地球から消滅してしまっているはずである。そのようなPu-244が現在の地球上で検出された理由として、我々は、数億年前から最近までの間に銀河系で起こった超新星爆発（銀河系の中で平均100年に1回程度の頻度で生起）に伴って生成したPu-244が今も地球に流入しているためであると考えた。

そこで我々は深海堆積物中にPu-244を探索するとともに、Pu-244よりも長半減期の消滅核種であるサマリウム(Sm)-146の探索も開始した。Sm-146は α 放射性の核種で、現在通用している半減期は1億3百万年であるが、その値が求められた1960年代の状況から考えて半減期を再検討すべきと考え、Sm-146の探索と並行してSm-146の半減期再検討の実験を開始した。まずSm-146を得るために、Sm-147（天然に存在する α 放射性核種で、半減期は1千60億年）の濃縮同位体をターゲットとして、東北大核理研でSm-147(γ , n)Sm-146反応による製造、阪大核物理研究センターでSm-147(p, 2n)Eu-146 \rightarrow (EC/ β^+) \rightarrow Sm-146反応による製造、東北大金研/材料試験炉でSm-147(n, 2n)Sm-146反応による製造を行った。それぞれの照射済みターゲットからSmを分離・精製した後、線源調製を行って、 α 線スペクトロメトリによりSm-146/Sm-147 α 放射能比を測定した。Sm-147の半減期を基準にしてSm-146の半減期を求めるために、米国アルゴンヌ国立研究所で加速器質量分析計によるSm-146/Sm-147 原子数比の測定を2006年8月に実施することになった。

6) 放射線安全管理研究

・放射線内部被曝の軽減化に関する研究

バイオサイエンス研究でよく使用される放射性標識化合物の放射線分解に伴う内部被ばくの危険性を標識化合物の保存条件および実験条件による分解率、分解物を調べ、その被ばく経路を把握し、内部被ばく評価および内部被ばく軽減化の方法を研究している。

・環境保護を目的とした放射性廃液の軽減化に関する研究

環境保護の点から希釈放流や燃焼焼却により処理されている放射性液体廃液の放射性核種(RI)は固体廃棄物に変換し、保存することが望ましいと考えられる。そこで、我々は核種・化学形の違いによる各種吸着剤やRI除去法の影響を調べることで、液体RIから効率よくRIのみを取り除くことができる新しい吸着剤およびRI除去法を開発するための研究を行っている。

1 - 2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Shiba, K., Ogawa, K., Mori, H. In vitro characterization of radioiodinated (+)-2-[4-(4-iodophenyl) piperidino]cyclohexanol [(+)-pIV] as a sigma-1 receptor ligand. *Bioorg Med Chem.* 2005;13(4);1095-9.
- (2) Kinuya S, Yokoyama K, Izumo M, Sorita T, Obata T, Mori H, Shiba K, Watanabe N, Shuke N, Michigishi T, Tonami N. Locoreginal radioimmunotherapy with ^{186}Re -labeled monoclonal antibody in treating small peritoneal carcinomatosis of colon cancer in mice in comparison with ^{131}I -counterpart. *Cancer Lett.* 2005;219. 41-8.
- (3) Kinuya S, Yokoyama K, Fukuoka M, Mori H, Shiba K, Watanabe N, Shuke N, Michigishi T, Tonami N. Anti-angiogenic therapy and chemotherapy affect $^{99\text{mTc}}$ -sestamibi and $^{99\text{mTc}}$ -HL91 accumulation differentially in tumour xenografts. *Nucl Med Communications* 2005;21(12) : 1067-73.
- (4) Kinuya S, Bai J, Shiba K, Yokoyama K, Mori H, Fukuoka M, Watanabe N, Shuke N, Michigishi T, Tonami N. $^{99\text{mTc}}$ -sestamibi to monitor treatment with antisense oligodeoxynucleotide complementary to MRP mRNA in human breast cancer cells. *Ann Nucl Med.* 2006;20(1):29-34.
- (5) Fujioka Y, Satake S, Uehara T, Mukai T, Akizawa H, Ogawa K, Saji H, Endo K, Arano Y. In vitro system to estimate renal brush border enzyme-mediated cleavage of peptide linkages for designing radiolabeled antibody fragments of low renal radioactivity levels. *Bioconjugate Chemistry* 2005; 16(6): 1610-6 .
- (6) Ogawa K, Mukai T, Arano Y, Ono M, Hanaoka H, Ishino S, Hashimoto K, Nishimura H, Saji H. Development of a rhenium-186-labeled MAG3 conjugated bisphosphonate for the palliation of metastatic bone pain based on the concept of bifunctional radiopharmaceuticals. *Bioconjugate Chemistry* 2005; 16(4): 751-7.
- (7) Kikunaga H, Kasamatsu Y, Takamiya K, Mitsugashira T, Hara M, Ohtsuki T, Yuki H, Shinohara A, Shibata S, Kinoshita N, Yokoyama A, Nakanishi T. Search for α -decay of $^{229\text{m}}\text{Th}$ produced from ^{229}Ac β -decay following $^{232}\text{Th}(\gamma, p2n)$ reaction. *Radiochimica Acta.* 2005; 93(9-10): 507-10.
- (8) Kasamatsu Y, Kikunaga H, Takamiya K, Mitsugashira T, Nakanishi T, Ohkubo Y, Ohtsuki T, Sato W, Shinohara A. Search for the decay of $^{229\text{m}}\text{Th}$ by photon detection. *Radiochimica Acta.* 2005 ;93(9-10): 511-4.
- (9) Yoshikawa H, Nakahara H, Imamura M, Kobayashi K, Nakanishi T. Determination of ^{14}C in volcanic gas by accelerator mass spectrometer. *Radiocarbon.* 2005; 47: 211-9.
- (10) Norisuye K, Okamura K, Sohrin Y, Hasegawa H, Nakanishi T. Large volume preconcentration and purification for determining the $^{240}\text{Pu}/^{239}\text{Pu}$ isotopic ratio and $^{238}\text{Pu}/^{239+240}\text{Pu}$ alpha-activity ratio in seawater. *J. Radioanalytical and Nuclear Chemistry.*

2006; 267(1): 183-93.

- (11) Yoshikawa H, Nakanishi T, Nakahara H. Determination of thoron and radon ratio by liquid scintillation spectrometry. J. Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2006 ;267(1): 195-203.

2) 総説

- (1) 小川数馬: アポトーシスのインビボイメージング, RADIOISOTOPES, 54, 417-420 (2005)

3) 学会発表

- (1) K. Ogawa, K. Ohtsuki, M. Nakayama, M. Ono, M. Ueda, K. Shiba, M. Onoguchi, S. Kinuya, T. Doue, A. Azuma, K. Kawai, H. W. Strauss, H. Matsubara, H. Saji, H. Mori: A novel ^{99m}Tc -labeled Annexin V using bis(hydroxamamide)-based bifunctional chelating agent. *The Society of Nuclear Medicine 52th Annual Meeting*. Toronto (2005.6)
- (2) Ishiwata K, Kawamura K, Tsukada H, Nishiyama S, Kimura Y, Shiba K. Evaluation of [^{11}C]($-$)-o-methylvesamicol as a PET ligand for mapping vesicular acetylcholine transporters. XXIInd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function & VIIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands. June 7-11, 2005
- (3) Kawamura K, Shiba K, Ishiwata K, Synthesis and evaluation of ^{11}C -labeled methylvesamicols as a PET ligand for vesicular acetylcholine transporters or sigma receptors The 16th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry. Iowa City, Iowa, June 24-28, 2005
- (4) G. Murasawa, K. Ogawa: Effect of Visco-elasticity on Piezoelectricity Arising in Bone. *Proceedings of the 5th International Conference on Mechanics of Time Dependent Materials (MTDM2005)*. Karuizawa (2005.10)
- (5) K. Ogawa, T. Mukai, D. Asano, H. Kawashima, K. Hashimoto, K. Shiba, H. Mori, H. Saji: Therapeutic effects of a new ^{186}Re -labeled bisphosphonate in a rat model of bone metastasis. *The 18th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine*. Istanbul (2005.10)
- (6) 小川数馬, 向 高弘, 浅野大悟, 河嶋秀和, 久下祐司, 柴 和弘, 橋本和幸, 森 厚文, 佐治英郎: 転移性骨腫瘍の内用放射線治療を目的とした化合物, レニウム-186標識ビスホスホネートの基礎的評価, 第15回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 大阪 (2005.6)
- (7) 小川数馬, 向 高弘, 佐治英郎: 転移性骨腫瘍の内用放射線治療を目的としたレニウム-186標識ビスホスホネートの評価, 第23回日本骨代謝学会学術集会, 大阪 (2005.7)
- (8) 村澤 剛, 長 秀雄, 小川数馬: 生体骨の超音波による材料特性評価と力学的負荷に

- よって生じる圧電効果, 日本実験力学会 合同ワークショップ2005, 倉敷 (2005.8)
- (9) 鷺山幸信, 今北有美, 小川数馬, 三頭聰明, 天野良平: ^{227}Th -EDTMP と $^{223}\text{RaCl}_2$ のげっ歯類における最大耐用線量の決定, 第49回放射化学討論会, 金沢 (2005.9)
 - (10) 小川数馬, 大槻克一, 中山守雄, 小野正博, 上田真史, 小野口昌久, 堂上友紀, 柴 和弘, 佐治英郎, 森 厚文: $\text{C}_3(\text{BHam})_2$ を配位子とした新規 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識 Annexin V の開発, 第45回日本核医学会総会, 東京 (2005.11)
 - (11) 小川数馬, 河嶋秀和, 清野 泰, 柴 和弘, 森 厚文, 佐治英郎: 転移性骨腫瘍の内用放射線治療を目的とした ^{90}Y -DOTA conjugated bisphosphonate の開発, 第45回日本核医学会総会, 東京 (2005.11)
 - (12) 吉本光喜, 小川数馬, 鷺山幸信, 森 厚文, 天野良平, 川井恵一: ^{90}Y 標識環状 RGD ペンタペプチドの腫瘍内用照射治療薬剤としての可能性, 第45回日本核医学会総会, 東京 (2005.11)
 - (13) 堂上友紀, 大槻克一, 小川数馬, 上田真史, 佐治英郎, 松原弘明: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin V による心筋虚血再灌流傷害抑制治療の効果判定および遠隔期心機能の予測, 第45回日本核医学会総会, 東京 (2005.11)
 - (14) 小川数馬, 向高弘, 井上靖之, 佐治英郎: 新規 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識骨転移診断薬剤の開発, 第8回癌と骨病変研究会, 東京 (2005.11)
 - (15) 鷺山幸信, 小川数馬, 佐々木潤, 絹谷清剛, 利波紀久, 塩川佳伸, 三頭聰明, 天野良平: 複数 α 線放出薬剤 ^{227}Th -EDTMP の転移性骨腫瘍治療への利用の可能性, 第8回癌と骨病変研究会, 東京 (2005.11)
 - (16) 鷺山幸信, 小川数馬, 今北有美, 三頭聰明, 天野良平: 複数 α 線放出核種の転移性骨腫瘍治療への適応に関する検討, 第5回放射性医薬品・画像診断薬研究会, 京都 (2005.12)
 - (17) 吉本光喜, 小川数馬, 鷺山幸信, 森厚文, 天野良平, 川井恵一: $\alpha_v\beta_3$ インテグリンを標的にした内用放射線治療薬剤に関する基礎的検討, 第5回放射性医薬品・画像診断薬研究会, 京都 (2005.12)
 - (18) 柴 和弘: 「痴呆予防医療のための SPECT イメージング剤開発」, 第1回学際科学実験センターシンポジウム, 金沢 (2005.5)
 - (19) 柴 和弘: 「PET 用脳アセチルコリントランスポーター分子イメージング剤の開発」, 第2回革新脳科学 COE 第2回 国内シンポジウム, 金沢 (2005.9)
 - (20) 笠松良崇, 中嶋啓二, 菊永英寿, 高宮幸一, 三頭聰明, 中西 孝, 大槻 勤, 大久保嘉高, 篠原 厚: 光子測定による $^{229\text{m}}\text{Th}$ の崩壊過程の研究, 第49回放射化学討論会, 金沢 (2005.9)
 - (21) 菊永英寿, 笠松良崇, 羽場宏光, 三頭聰明, 原 光雄, 高宮幸一, 大槻 勤, 篠原 厚, 横山明彦, 中西 孝: ^{233}U の α 壊変を用いた $^{229\text{m}}\text{Th}$ の半減期測定, 第49回放射化学討論会, 金沢 (2005.9)
 - (22) 中嶋啓二, 笠松良崇, 斎宮芳紀, 菊永英寿, 高宮幸一, 三頭聰明, 中西 孝, 大槻

勤，篠原 厚： ^{229m}Th の脱励起に伴う光子の可視紫外領域における分光測定，第49回放射化学討論会，金沢（2005.9）

(23) 木原 忍，西澤明子，長南洋平，中西 孝：伊豆・小笠原海溝周辺における $^{239,240}\text{Pu}$ 蓄積量，第49回放射化学討論会，金沢（2005.9）

(24) 木下哲一，佐藤優子，山形武靖，永井尚生，横山明彦，中西孝：マンガングラスト中の核実験フォールアウトの深度分布，第49回放射化学討論会，金沢（2005.9）

(25) 井上 裕，能村哲平，和泉宏謙，細谷梨沙，横山明彦，中西 孝：原爆被ばく試料中の極微弱 Eu-152定量における Sm の妨害，第49回放射化学討論会，金沢（2005.9）

4) 共同研究

学 内

相 手 部 局	研 究 課 題
医学部保健学科・量子医療技術学， 医学系研究科・バイオトレーサー 診療学	放射性ヨウ素標識(+)-p-iodovesamicol の早期腫瘍診断薬としての可能性
医学部保健学科・量子医療技術学	RGD 含有低分子ペプチドを利用した腫瘍内部照射治療薬剤の開発

国 内

相 手 機 関	研 究 課 題
東京都老人総合研究所，浜松ホトニクス株式会社	PET用アセチルコリントランスポーターマッピング剤の開発研究
東京都老人総合研究所，浜松ホトニクス株式会社	PET用シグマレセプターマッピング剤の開発研究
京都大学大学院薬学研究科	放射性ヨウ素標識(+)-p-iodovesamicol の早期腫瘍診断薬としての可能性
京都大学大学院薬学研究科	転移性骨腫瘍の内用放射線治療を目的とした薬剤の開発と評価
長崎大学医歯薬学総合研究科	新規アポトーシスイメージング剤の開発
京都府立医科大学	虚血心筋治療に対する核医学的評価
山形大学工学部機会システム工学科	外部力学的刺激による生体骨の圧電現象とそれを応用した自己再生活性化
東北大学大学院理学研究科，東北大学金属材料研究所，大阪大学大学院理学研究科，京都大学原子炉実験所	Th-229m の製造と壊変特性の研究
東北大学大学院理学研究科，東北大学金属材料研究所，大阪大学大学院理学研究科，東京大学海洋研究所	Sm-146の製造と壊変特性の研究

5) 研究費

- 1 森 厚文 (代表), 文科省科研費 基盤研究 (C)
分子イメージングによる「がん治療指針・効果予測」に関する基礎的研究 (継続),
900千円
- 2 柴 和弘 (代表), 文科省科研費 基盤研究 (C)
新規トランスポーターマッピング剤による「アルツハイマー病の早期診断」に関する研究 (新規), 1,800千円
- 3 小川 数馬 (代表), 文科省科研費 若手研究 (B)
MMP-2を標的とした体内動態化学制御型の新規腫瘍核医学診断薬剤の開発 (継続),
1,700 千円
- 4 小川 数馬, 第17回加藤記念国際交流助成, 250千円
- 5 中西 孝 (代表), 文科省科研費 基盤研究 (B)
原爆被ばく試料から分離したユーロピウムの高純度化による原爆中性子束の高確度
再評価 (継続), 900千円

6) 特 許

出願番号: 「特願2005-106824」, 出願日: 平成17年5月13日

名 称: アポトーシスのイメージング剤

2 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

大学院医学系研究科: 脳情報伝達解析学 (脳医科学専攻)

トレーサー実験法, トレーサー実験法実習 (初期総合プログラム)

大学院自然科学研究科 (後期): 放射活性物質機能解析学, 放射活性物質情報解析学
(生命科学専攻)

海洋物質動態特論 (物質科学専攻)

大学院自然科学研究科 (前期): 宇宙・地球化学 (物質化学専攻),

放射化学ゼミナール (物質化学専攻, 分担)

博士論文指導

「高純度物質中の極微量アルファ放射性不純物の分離・定量に関する研究」, 福田裕幸
(社会人)

「深部地下環境の地球化学的研究」, 濱 克宏 (社会人)

「地下水系における放射性希ガスの挙動」, 吉川英樹 (社会人)

「地下水の水質形成過程の研究」, 吉田 泰 (社会人)

「地層及び岩盤中の核種移行メカニズムに関する研究」, 花室孝広 (社会人)

2) 学部教育

授業科目

臨床化学特論（医学部保健学科 分担）

放射性同位元素検査技術学演習（医学部保健学科 分担）

放射化学2（理学部 化学科）

放射化学実験（理学部 化学科，分担）

化学文献指導（理学部 化学科）

卒業論文指導

「遺伝子治療における治療モニタリング用の遺伝子発現イメージング法の開発」上原沙織，村山太郎

「スールー海における²⁴¹Amの深度分布」，和泉拓朗

「花崗岩の亀裂部位における放射性核種の分布」，中村太基

3) 教養教育

授業科目

放射能・放射線と人間（総合科目，分担）

ゆったり湯学（総合科目，分担）

化学の基礎の基礎（ゼミナール）

化学 I

4) 新規・継続登録者安全講習会

新規登録者安全講習会 20回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

継続登録者安全講習会 18回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

5) RI取扱基礎講習会

RI取扱基礎講習会（実習）16回（詳細は「IV 研究施設の活動状況」を参照）

3. 新聞報道等

(1)北陸中日新聞 2005年5月21日（土）

神経内“運び役”増減キャッチ アルツハイマー早期診断に道

(2)NHK 名古屋放送（中部） 2005年6月7日

PET用アルツハイマー病早期診断薬の開発

【機器分析分野】

1. 研究活動

1-1 研究概要

機器分析分野では天然資源からの抗腫瘍物質の探索や薬物代謝阻害活性を指標とした生薬・食品成分の探索など、医薬品のリード化合物となるような生物活性物質を探索するとともに、それらの構造を有機合成化学的手法と最先端分析機器を駆使して解明することを目的として研究を行っている。

1) 天然資源から生物活性物質の探索研究

最近、現代西洋医学の治療範囲に納まりきらない疾患に対して、伝統医療を始めとする補完・代替医療による治療が施され、効果が認められるようになってきた。補完・代替医療とは、現代西洋医学を補う相補的な治療法で、近年、アメリカを始めとして世界各地で注目されている。補完・代替医療で用いられる治療法には、伝統医療、アロマセラピー、鍼灸、指圧、整体などさまざまなものが知られているが、私たちは、機能性食品、ハーブ、生薬、漢方薬などに含まれる天然の機能性物質に着目し、健康増進に役立つ成分を見だし、それらの機能を明らかにすることを目指している。具体的な研究として、ヒト血球を用いた免疫増強活性や担癌マウスに対する抗腫瘍活性などの試験を行いながら、補完・代替医療に役立つような化合物を天然から探している。また一方では、キノコや海洋生物から、医薬品のリード化合物となるような生物活性物質の探索を行っている。

2) 生物活性天然物の合成研究

天然資源からの医薬品素材の探索研究により新規構造を有する多くの生物活性天然物が見いだされている。それらをリード化合物とし、化学修飾を施し、より優れた医薬品を創製することは有機合成化学の果たす役割の一端である。私たちは天然微量生物活性物質の多段階全合成を効率よく行い、天然物の構造上の未解明な問題点を有機合成化学的手段で解決することを目標としている。また、そのために必要な基礎研究を通して得た新知見を詳細に検討するという手法で研究に取り組んでいる。以下に最近の研究成果を紹介する。植物や海洋生物に由来する生理活性物質として、海綿代謝産物であるアデニンジテルペン類 (agelasimine-A など)、ヒトデから単離された含硫アルカロイド imbricatin の誘導体、およびモノテルペンアルカロイド類を合成し、このうち数種の天然物の構造と絶対配置を決定した。また、オキサゾール類の分子内ヘテロ Diels-Alder 反応を利用して容易に合成できる二環性ピリジン化合物や海綿由来の抗腫瘍性物質に関連する三環性プリン化合物などの新規含窒素複素環化合物を合成した。最近、ナシやイチゴ黒斑病菌が産生する宿主特異的毒素を合成し、構造を決定すること、およびそれらの構造と毒性の関連について調査することを目的として研究を行っている。

1 - 2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Ohba M. Diterpene-containing adenine alkaloids. Recent Res. Devel. Organic Chem. 2005; 9: 71-92.
- (2) Ohba M, Izuta R, Shimizu E. Use of the Oxazole-Olefin Diels-Alder Reaction in the Total synthesis of the Monoterpene Alkaloids (-)-Plectrodorine and (+)-Oxerine. Chem. Pharm. Bull. 2006; 54(1): 63-7.
- (3) Tsukamoto S, Hirota H, Imachi M, Fujimuro M, Onuki H, Ohta T, Yokosawa H. Himeic Acid A: A New Ubiquitin-Activating Enzyme Inhibitor Isolated from a Marine-Derived Fungus, *Aspergillus* sp. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005; 15(1): 191-4.
- (4) Tsukamoto S, Yamashita Y, Ohta T. New Cytotoxic and Antibacterial Compounds Isolated from the Sea Hare, *Aplysia kurodai*. Mar. Drugs. 2005; 3(2): 22-8.
- (5) Tsukamoto S, Aburatani M, Ohta T. Isolation of the Potent CYP3A4 Inhibitors from the Black Cohosh (*Cimifunga racemosa*). eCAM. 2005; 2(2): 223-6.
- (6) Tsukamoto S, Koimaru K, Ohta T. Secomycalolide A: A New Proteasome Inhibitor Isolated from a Marine Sponge of the Genus *Mycale*. Mar. Drugs. 2005; 3(2): 29-36.
- (7) Tsukamoto S, Wakana T, Koimaru K, Yoshida T, Sato M, Ohta T. 7-Hydroxy-3-(4-hydroxybenzyl)chroman and Broussonin B: Neurotrophic Compounds, Isolated from *Anemarrhena asphodeloides* BUNGE, Function as Proteasome Inhibitors. Biol. Pharm. Bull. 2005; 28(9): 1798-800.
- (8) Tsukamoto S, Aburatani M, Yoshida T, Yamashita Y, El-beih AA, Ohta T. CYP3A4 Inhibitors Isolated from Licorice. Biol. Pharm. Bull. 2005; 28(10): 2000-2.
- (9) Takano F, Yahagi N, Yahagi R, Takada S, Yamaguchi M, Shoda S, Murase T, Fushiya S, Ohta T. The liquid culture filtrates of *Paecilomyces tenuipes* (Peck) Samson (= *Isaria japonica* Yasuda) and *Paecilomyces cicadae* (Miquel) Samson (= *Isaria sinclairii* (Berk.) Llod) regulate Th1 and Th2 cytokine response in murine Peyer's patch cells in vitro and ex vivo. Int. Immunopharmacol. 2005; 5: 903-16.
- (10) Takano F, Yamaguchi M, Shoda S, Fu Z-D, Ohta T. Toxicological studies on hot water extracts of *Pleurocybella porrigens* (Pers.:Fr.) in mice. Natural Medicines. 2005; 59(4): 151-6.

2) 学術発表

- (1) 塚本佐知子, 藤室雅弘, 廣田 洋, 太田富久, 横沢英良, ユビキチン活性化酵素 E1 に対する新規阻害物質 himeic acid A の構造と活性, 日本薬学会第125年会, 東京 (2005. 3)
- (2) 古井丸圭一郎, 太田富久, 横沢英良, 塚本佐知子, *Mycale* 属海綿から単離した新規プロテアソーム阻害物質の構造, 日本薬学会第125年会, 東京 (2005. 3)

- (3) 吉田拓史, 若菜 武, 古井丸圭一郎, 佐藤真子, 太田富久, 横沢英良, 塚本佐知子, チモから単離した新規プロテアソーム阻害物質および神経突起伸展物質の構造, 日本薬学会第125年会, 東京 (2005. 3)
- (4) 山口昌也, 高野文英, 矢萩信夫, 畹田聡子, 高田聖子, 矢萩禮美子, 太田富久. ハナサナギタケおよびツクツクボウシタケ培養代謝液の消化管免疫応答に及ぼす影響. 日本薬学会第125年会, 東京 (2005. 3)
- (5) 高田聖子, 高野文英, 山口昌也, 畹田聡子, 太田富久. トウガラシおよび capsaicin の消化管免疫応答に及ぼす影響. 日本薬学会第125年会, 東京 (2005. 3)
- (6) 高野文英, 宮本英和, 牧野公博, 太田富久, 別府邦英. 抗肥満作用を有する生薬に関する研究. 日本薬学会第125年会, 東京 (2005. 3)
- (7) Hiramatsu, M., Murano, T., Takahashi, T., Ohta, T., Ichianagi, T., and Yoshihara, A., Molecular properties and biological action of peanut skin extract, Natural Antioxidants and Micronutrients, Shanghai, China (2005. 6)
- (8) 古井丸圭一郎, 太田富久, 塚本佐知子, *Mycale* 属海綿から単離した新規プロテアソーム阻害物質 secomycalolide A, 日本生薬学会第52回年会, 金沢 (2005. 9)
- (9) 吉田拓史, 細野秀隆, 太田富久, 横沢英良, 塚本佐知子, *Arthrinium* 属海洋真菌から得られた MDM2-p53複合体形成阻害物質の構造, 日本生薬学会第52回年会, 金沢 (2005. 9)
- (10) 塚本佐知子, 吉田拓史, 太田富久, 細野秀崇, 横沢英良, 海洋真菌由来の HDM2-p53 複合体形成阻害物質, 第47回天然有機化合物討論会, 徳島 (2005. 10)
- (11) 塚本佐知子, 吉田拓史, 太田富久, 横沢英良, ユビキチン依存的タンパク質分解系を標的とする新規生物活性物質の海洋微生物からの探索, 第15回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 東京 (2005. 11)
- (12) 高野文英, 高田聖子, 山口昌也, 矢萩信夫, 太田富久. 唐辛子による消化管免疫応答の調節効果. 20回日本香辛料研究会, 京都 (2005. 11)
- (13) 高野文英, 高田聖子, 山口昌也, 太田富久, 別府邦英, 消化管免疫を調節する唐辛子について, 第8回日本補完代替医療学会学術集会, 東京 (2005. 11)
- (14) Ohba, M., Natsutani, I., Sakuma, T., Synthesis of Suaveoline and Related Alkaloids via Intramolecular Oxazole-Olefin Diels-Alder Reaction, PACIFICHEM 2005, Honolulu, USA (2005. 12)
- (15) Ohta, T., Drug interaction with herb remedies, crude drugs and foodstuffs, PACIFICHEM 2005, Honolulu, USA (2005. 12)

3) 共同研究

国 内

- (1) *Cordyceps* 属菌の分類と生理活性に関する研究, 矢萩宣夫, 矢萩禮美子 (Natural Medicine Institute)

- (2) Cordyceps 属菌の免疫調節効果と生理活性成分の研究, 伏谷眞二 (日本薬科大学)
- (3) 抗酸化機能性食品の評価・分析, 阿部邦明 (NSI 株式会社)
- (4) 生薬・植物類の処方からなる保健機能食品の分析, 阿部邦明 (NSI 株式会社)
- (5) 植物由来の抗菌性成分に関する研究, 小柳昌之 (株式会社ハーバー)
- (6) 落花生種皮成分の造血機能に関する研究, 吉原昭雄 (株式会社エフェクト)
- (7) 担子菌 *Phellinus linteus* の抗腫瘍活性成分について, 平田博明 (株式会社エル・エス・コーポレーション)
- (8) 中黄膏の機能解析に関する研究, 稲田裕彦 (救急薬品工業株式会社)
- (9) 生活用水・雑排水及び消臭剤等に関する研究, 梅田敦 (有限会社トレンディ・サイエンス)
- (10) 機能性食品類の乾燥法による有用性の変化の解析, 高沢健一 (有限会社高沢コーポレーション)
- (11) 抗酸化に有効な天然物有機化合物の共同開拓, 辻本和雄 (北陸先端科学技術大学院大学)
- (12) 富山産ヤマブシタケの免疫活性化作用の検討, 富山県
- (13) ナノバイオ動物代替デバイスによるライフケア製品の評価と開発 (免疫活性化能検出チップ), (財)石川県産業創出支援機構 (ISICO)

国 外

- (1) モンゴルの伝統・伝承医療の研究と応用, Javzan Batkhoo (Mongolian National University)

4) 研 究 費

- (1) 太田富久 (代表), 富山県研究委託, 富山産ヤマブシタケの免疫活性化作用の検討, 800千円
- (2) 太田富久 (代表), 石川県産業創出支援機構研究委託, ナノバイオ動物代替デバイスによるライフケア製品の評価と開発, 2,365千円

2. 教育活動

1) 大学院教育

授業科目

大学院自然科学研究科 (後期)

- ・天然生理活性物質探索法 (生命科学専攻)
- ・天然機能分子構造解析 (生命科学専攻)
- ・生物活性天然物合成化学 (生命科学専攻)
- ・含窒素複素環合成化学 (生命科学専攻)

大学院自然科学研究科（前期）

- ・天然物薬学（生命薬学専攻）
- ・天然物合成化学（生命薬学専攻）

博士論文指導

「サンシュユ由来抗酸化成分の探索と有効性評価」 那波慶彦

「海洋微生物に由来する生物活性成分の探索」 Ahmed Atef El-Beih

「植物病原糸状菌の産生する宿主特異的毒素の合成と構造」 新山雅人

「担子菌の生物活性成分に関する探索」 高田尊信

修士論文指導

「海洋真菌からの細胞周期阻害物質の探索」 吉田拓史

「細胞増殖促進物質の合成及び活性評価」 太田康之

「海綿からのプロテアソーム阻害物質の探索」 古井丸圭一郎

「天然物が示す抗酸化作用の相加・相乗作用について」 國府田知美

「免疫賦活作用を示す天然物の探索」 山口昌也

「落花生に由来する生物活性物質の探索」 有馬夕紀子

「天然由来の細胞増殖促進活性成分の探索」 高橋直矢

「生薬に由来する抗酸化活性成分の探索」 長谷川達也

「海洋真菌からの細胞毒性物質の探索」 加藤 光

「上皮系細胞増殖促進作用を示す天然物について」 田中あゆみ

「海洋真菌からのプロテアソーム阻害物質の探索」 徳江孝則

2) 学部教育

授業科目

薬学部総合薬学科

- ・生薬学
- ・天然物化学
- ・有機化学Ⅲ
- ・有機化合物の扱い方を学ぶ（分担）

卒業論文指導

「ヤマブシタケに由来する免疫活性成分の探索」 五十嵐康郎

「植物に由来する薬物相互作用物質の探索」 川上結香

「海洋微生物に由来する生物活性物質の探索」 鈴木 彰

「ハトムギに由来する免疫活性成分の探索」 關口健治

「担子菌に由来する生物活性成分の探索」 真下菜実子

「担子菌の中毒成分に関する探索」 石橋真由美

「AF-Toxin 類の合成と構造」 佐藤洋介

「落花生の生物活性成分に関する研究」 神野めぐみ

「海洋真菌からのプロテアソーム阻害物質の探索」 野尻優果

「植物に由来する上皮系細胞制御成分」 細田章子

3) 教養教育

薬の開発（テーマ別・一般科目，分担）

【革新脳科学プロジェクト研究領域】

平井研究室

1. 研究活動

1-1 研究概要

革新脳科学プロジェクト研究領域に所属する当研究室では、小脳を研究対象とし、記憶・学習の素過程と考えられている神経の可塑性メカニズム、および脊髄小脳変性症の治療法開発を2大テーマとして研究を行っている。

1) 記憶・学習の分子機構の解明

記憶・学習過程で、脳がどのように変化するのは、長い間の神経科学の大きな研究テーマであるが、分子生物学とそれに続くゲノム科学の急速な進展を背景とし、全容が明らかになりつつある。我々はグルタミン酸受容体に着目し、小脳による記憶、運動学機構の解明に向けて研究を行っている。グルタミン酸受容体は、大きく NMDA 受容体、AMPA 受容体およびカイニン酸受容体の3つに分類することができる。我々は、これまでに AMPA 受容体 GluR2サブユニットの880番目のセリン残基が PKC によってリン酸化されること、さらにこのリン酸化が記憶・学習を制御する鍵であることを培養小脳神経細胞系で明らかにした。現在、GluR2セリン880のリン酸化が運動学習・記憶を制御していることを証明することを目指している。

2) 脊髄小脳変性症の遺伝子治療法開発

脊髄小脳変性症は国の難病に指定されており、現在、根治につながる有効な治療法が存在しない。我々は、ウイルスベクターを用いて小脳神経細胞に極めて効率的に遺伝子を導入発現させる方法を確認した。この方法を用いて、脊髄小脳変性症の原因タンパク質の分解を促進する遺伝子を小脳神経細胞に導入し、神経細胞死を防ぐことを目指している。

1-2 研究成果リスト

1) 学術論文

- (1) Hirai H, Zeng P, Bao D, Miyazaki T, Li L, Miura E, Parris J, Rong Y, Watanabe M, Yuzaki Y, Morgan JL: Cbln1 is essential for synaptic integrity and information processing in the cerebellum. *Nature Neuroscience* 2005;8:1534-41.
- (2) Qin Q, Inatome R, Hotta A, Kojima M, Yamamura H, Hirai H, Yoshizawa T, Tanaka H, Fukami K, and Yanagi S. A novel GTPase, CRAG, mediates PML-associated nuclear body formation and degradation of expanded polyglutamine protein. *Journal of Cell Biology* 2006;172:497-504.
- (3) Torashima T, Okoyama S, Nishizaki T, Hirai H. In vivo transduction of murine

cerebellar Purkinje cells by HIV-derived lentiviral vectors. Brain Research 2006;1082(1):11-22.

2) 総 説

- (1) 平井宏和. 遺伝子レスキューマウス作出による小脳の運動学習機構の解明. 実験医学, Vol.23, No.8(5月号), 1170-1175, 2005.

3) 著書 (分担執筆)

- (1) 平井宏和, 狩野方伸. 第5章シナプス伝達と可塑性. 真鍋俊也編, 脳神経科学集中マスター, 第1版, 東京:羊土社, 2005 : 70-76.

4) 学術発表

- (1) 平井宏和. 遺伝子治療モニタリングのための遺伝子発現イメージングの開発. 第1回学際科学実験センターシンポジウム, 金沢, 2005
- (2) 平井宏和. 小脳電気生理解析のプロトコル標準化と問題点. 平成17年度生理学研究所研究会, 岡崎, 2005
- (3) 平井宏和. レンチウイルスベクターを用いた小脳プルキンエ細胞への遺伝子導入. 第2回21世紀 COE 国内シンポジウム, 金沢, 2005 (シンポジウム)
- (4) 平井宏和. 脳難病の遺伝子治療. 金沢大学21世紀 COE プログラム・知的クラスター創成事業連携シンポジウム, 金沢, 2005 (シンポジウム)
- (5) 平井宏和. 小脳失調関連遺伝子の機能解明と治療に向けた標的遺伝子の導入技術開発. 独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 研究成果報告会, 東京, 2006
- (6) 寅嶋 崇, 山田伸明, 平井宏和. HIV 由来レンチウイルスベクターを用いた In vivo マウス小脳プルキンエ細胞への遺伝子導入. 第83回日本生理学会大会, 前橋, 2006
- (7) 平井宏和, 渡辺雅彦, 柚崎通介. 小脳顆粒細胞で合成される分泌タンパク質. Cbln1 は小脳のシナプス形成と可塑性に不可欠である. 第83回日本生理学会大会, 前橋, 2006

5) 共同研究

学 内

相 手 部 局	研 究 課 題
学際科学実験センタートレーサー情報解析分野	遺伝子治療モニタリングのための遺伝子発現イメージングの開発
がん研究所細胞周期制御研究分野	小脳顆粒細胞の信号伝達機構解明

国 内

相 手 部 局	研 究 課 題
東京薬科大学	ポリグルタミン病に関する研究
神戸大学バイオシグナル研究センター	小脳可塑性発現におけるPKCシグナル伝達経路の解明
神奈川県立こども医療センター	$\delta 2$ グルタミン酸受容体の機能解明
滋賀医科大学医学部	ガン抑制遺伝子が小脳プルキンエ細胞発達におよぼす影響
浜松医科大学医学部	$\delta 2$ グルタミン酸受容体の機能解明
理化学研究所	突然変異マウスの小脳の形態解析及び電気生理実験
群馬大学	遺伝子改変マウスの小脳解析

6) 研究費

- (1) 平井宏和（代表），文部科学省科学研究費（基盤B）グルタミン酸受容体の一アミノ酸残基のリン酸化と運動学習のリンクを証明する試み，12,200千円
- (2) 平井宏和（代表），文部科学省科学研究費（萌芽）小脳プルキンエ細胞特異的薬剤誘導性ポリグルタミン産生マウスの作出と解析，2,400千円
- (3) 平井宏和（分担），文部科学省科学研究費（萌芽）脊髄小脳変性症の早期画像診断のための疾患モデルマウス作出および解析，1,500千円
- (4) 平井宏和（代表），独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業さきがけタイプ 小脳失調症関連遺伝子の機能解明と治療に向けた標的遺伝子の導入技術開発，7,250千円
- (5) 平井宏和（代表），三谷研究開発支援財団：ウイルスベクターを用いた脊髄小脳変性症の遺伝子治療法開発，1,000千円
- (6) 平井宏和（代表），受託研究，独立行政法人科学技術振興機構：小脳失調症関連遺伝子の機能解明と治療に向けた標的遺伝子の導入技術開発，1,000千円

7) 特 許

- (1) 発明の名称：パーキンソン病の治療のための医薬，発明者：東田陽博，横山茂，金鐸，大熊勝治，清水宣明，平井宏和，松村慎一，特許出願人：金沢大学 TLO 出願日：平成17年6月29日（特願2005-189518）
- (2) 発明の名称：小脳星状細胞及び籠細胞特異的な遺伝子発現方法，発明者：平井宏和，寅嶋崇，特許出願人：金沢大学 TLO 出願日：平成17年8月10日（特願2005-231514）
他一件

2. 教育活動

1) 大学院教育

講義：

医学修士課程，情報処理概論（1コマ），小脳神経情報処理論（平井）

実習：

革新脳科学 COE 大学院テクニカルコース（2日間） 課題：小脳プルキンエ細胞－顆粒細胞混合培養法（平井，寅嶋）

2) 学部教育

講義：

医学部医学科2年，生体の機能と統合2（6コマ），神経伝達物質受容体，細胞の情報伝達Ⅰ，細胞の情報伝達Ⅲ，脳幹Ⅰ，脳幹Ⅱ，小脳（平井）

文学部2年，認知科学概論（1コマ），認知神経科学1－認知基盤の脳内神経機構（平井）

実習：

医学部医学科3年，生体の機能と統合2（2週間），筋電図（平井）

医学部基礎配属実習（医学部3年生1名の2ヶ月間の研究指導）

3. 新聞報道等

- (1) 北陸中日新聞 平成17年10月19日夕刊，10月20日朝刊 「神経細胞結合促すタンパク質を特定，金大平井助教授など日米グループ」
- (2) 北國新聞 平成17年10月19日夕刊6面 「神経細胞結合促すタンパク質，金大など解明」
- (3) 日刊工業新聞 平成17年10月18日25面 「神経細胞間の結合を制御，生理活性物質を発見」
- (4) 時事通信 平成17年10月19日6時3分更新 「神経細胞結合促すタンパク質－マウス小脳，認知症治療に応用も－慶大など」
- (5) NHK 金沢放送局（テレビ放映）平成17年10月19日 ニュース石川610「脳の情報伝達 金大“重要なタンパク質”発見」

小泉研究室

1. 研究活動

1-1 研究概要

本研究グループは、21世紀 COE「発達・学習・記憶と障害の革新脳科学の創世」の中の一プロジェクトとして立ち上げられ、2004年7月よりスタートした。このプロジェクトは、脳の発生・発達に関わる遺伝子の同定及び機能解析を目的とし、モデル動物としてショウジョウバエを用いた解析を行っている。具体的には胚期神経発生の解析を中心として、以下の二つの方向で研究を進めている。

1) 神経発生メカニズムの転写因子レベルでの解析

神経発生に関わることが知られている NK2, Hunchback, Kr, Isl, Castor 等の転写因子について、軸索延長／神経ネットワーク形成過程での役割を解析している。特に同定された神経幹細胞 3-1 由来の神経細胞に着目し、由来の同じ神経が別々に分化していく過程で、様々な転写因子がどのような役割を果たすかを詳細に調べる。

2) RNAi スクリーニングによる神経発生に関わる遺伝子の同定

本研究は医学系研究科東田陽博教授及び米国 NIH のニーレンバーグ博士との共同研究として進められている（東田，ニーレンバーグら，PNAS 101, 2004）。本研究では近年多用されるようになった RNAi 法により、ショウジョウバエ全遺伝子の mRNA を一つずつ壊し神経発生に関わる遺伝子を網羅的に探索・同定する。現在までに第一目標であったショウジョウバエ遺伝子約40%のスクリーニングをほぼ達成した。これらの遺伝子についてデータベース検索等から、その遺伝子のヒトホモログの同定及び機能推定を行う。これまでの解析から、スクリーニングされた遺伝子の中に、ダウン症候群の原因遺伝子候補の一つ Dyrk1や、精神遅滞と関連すると考えられる ATRX 等のヒト遺伝子ホモログが含まれていることが明らかとなった。また、これら神経発生に関与する遺伝子については、米国バーナム研究所の岡本秀一博士に依頼し、現在マウス培養細胞系を用いた RNAi による二次スクリーニングを始めている。

1-2 研究成果リスト

1) 学術発表

(1) 小泉恵太

「ゲノムワイド RNAi スクリーニングによるショウジョウバエ神経発生関与遺伝子の解析」第二回 脳細胞・発達・学習・記憶分子シンポジウム（2005年10月）

(2) 小泉恵太

「ショウジョウバエゲノムワイドスクリーニングによるヒト遺伝性脳疾患原因遺伝子探索の試み」金沢大学21世紀 COE プログラム・知的クラスター創成事業連携シンポジウム「脳の発達と老化」（2005年11月）

3) 共同研究

学内

相手部局	研究課題
医学系研究科脳細胞遺伝子 革新脳科学研究領域 がん研究所遺伝子発現研究 医学系研究科機能分子医薬学	RNAiによるショウジョウバエ遺伝子のスクリーニング 脊髄小脳変成症ショウジョウバエモデルの作成 ショウジョウバエ RMP 遺伝子の機能解析 ショウジョウバエ CRT 遺伝子の機能解析

国外

相手部局	研究課題
NHLBI/NIH (USA)	RNAiによるショウジョウバエ遺伝子のスクリーニング

2. 教育活動

1) 大学院教育

- (1) 修士課程講義：情報処理概論（分担）
- (2) 革新脳科学 COE 大学院テクニカルコース
「RNAiによるショウジョウバエ遺伝子ノックダウンとコンフォーカル顕微鏡による神経細胞の観察」

2) 学部教育

- (1) 「生体の機能と統合」講義（分担）
- (2) 医学部3年生基礎配属指導（分担）

3) 革新脳科学 COE 大学院テクニカルコース

金沢大学21世紀 COE プログラム「発達・学習・記憶と障害の革新脳科学の創成」の事業の一つとして昨年同様大学院生を対象に実験技術習得の為のテクニカルコースが開催された。

主 催：金沢大学 COE（革新脳科学）

開 催 日：平成18年3月

場 所：実験動物施設および医学系研究科担当者研究室

No.	担 当	開 催 日	コ ー ス 課 題
1	成瀬智恵（学際科学実験センター）	平成18年 3月9日 ～10日	PCR による遺伝子改変マウスの簡易遺伝子型決定法
2	山田清文（自然科学研究科）	3月13日 ～14日	実験動物における情動・学習記憶の行動学的解析法
3	小泉恵太（学際科学実験センター）	3月13日 ～14日	RNAi によるショウジョバエ遺伝子のノックダウンとコンフォーカル顕微鏡による神経細胞の観察
4	平井宏和（学際科学実験センター）	3月17日	小脳プルキンエ細胞－顆粒細胞混合培養法
5	少作隆子（医学系研究科）	3月23日	培養ニューロンを用いたシナプス伝達の解析
6	片桐和雄（社会環境科学研究科） 小島治幸（社会環境科学研究科） 小池敏英（社会環境科学研究科）	3月30日 ～31日	NIRS 計測と生体電位計測
7	横山茂（医学系研究科）	3月30日 ～31日	DNA シーケンシングと情報解析(2)